

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 771

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Xavier, Pierre, Marie COTE

Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Mai 1932, à TARARE (Rhône)

présentée et soutenue publiquement le

L'UTILISATION THERAPEUTIQUE
DES ACTINOMYCINES.
ESSAI DE BILAN
DE L'EXPERIENCE FRANÇAISE

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Xavier, Pierre, Marie C O T E

Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 10 mai 1932 à Tarare (Rhône)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

L'UTILISATION THERAPEUTIQUE

DES ACTINOMYCINES.

ESSAI DE BILAN DE L'EXPERIENCE FRANCAISE

--:-

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

--:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CARNOT, CHABROL,
CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G.,
LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN,
LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON,
OLIVIER, OMBREDANNE, RICHET, SANNIE, TANON,
VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I. PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	FASQUELLE	
Biologie app. à l'Education) phys. et aux Sports }	CHAILLET-BERT	
Biologie Médicale	FAUVERT	
Cancérologie méd. et sociale	BERNARD J.	
Carcinologie	OBERLING	
Chimie Méd.	JAYLE	
Clinique Chir. {	Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	Broussais	SICARD
	Salpêtrière	MOULONGUET
	Cochin	QUENU
Clin. chir. cardio-vasc.	G. d'ALLAINES	
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBI- GNE	
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN	
Clinique Chir. infantile } et d'orthop. }	FEVRE	
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MONOD	
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.	
Clinique de neuro-chir. {	PETIT-	
	DUTAILLIS	
Clinique de Puéricult.	LELONG	
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS	
Clinique des mal. du sang	CHEVALLIER	
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE	
Clinique des maladies des enf.	CATHALA	
Clinique des maladies infect.	MOLLARET	

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique méd.hydro-climat.thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
Cliniques Obstétricales	LANTUEJOUL VARANGOT LA COMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd.et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOTILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd.(ch.t.pers.)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique Chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
	(CABROL	Parasito.	BRUMPT
Anatomie	(DEBEYRE	Parasito.cl.	CHABAUD
	(DELMAS		(ABOULKER
	(OLIVIER G.		BARCAT
	Melle GAU-		BAUMANN
Ana. Path.	(THIER V.		CAUCHOIX
	BUSSER		DUBOST
	GOUYGOU		FAUREL
Bactériolo-	(CHRISTOL	Pat. chir.	FLABEAU
gie	(NEVOT		GERMAIN
Biol. Méd.	BOURLIERE		GOSSET
	(DESGREZ		LAURENCE
Chimie méd.	(ETTORI		LORTAT-JACOB
	(POLONOVSKI (J)		MATHEY
	(SCHAPIRA		OLIVIER (Cl.)
Dermato-syphil.	DUPERRAT		POILLEUX
Embryologie	TUCHMANN		THOMERET
	(BULLIARD		VERNE (J M)
Histologie	(COUJARD	Pat.expé-	(LOEPER
	(N..	riment.	MAURICE
Hydrologie	CORNET		(BOUVIER
	(BOYER		BOUDIN
Hygiène	(DEPARIS		BRICAIRE
Mal. infect.	BASTIN		BRISSAUD
Médecine	(ALBAHARY		CASTAIGNE
légale et	(DEROBERT		CONTE
du	(GAULTIER		DEROT
Travail	(HADENGUE	Pat.méd.	DOMART
Neurochir.	DAVID		LAMOTTE
Neurologie	LHERMITTE		LAROCHE
	(GRASSET		MACREZ
	(LE LORIER		MILLIEZ
Obstétrique	(LEPAGE		PEQUIGNOT
	MERGER		PERRAULT
	MORIN		RAMBERT
	RAVINA		ROYER
	(ROBEY		THIEFFRY
	BREGEAT		TURIAF
Ophtalmologie	(DESVIGNES		(WOLFRAMM
	JUDET		JOSEPH
Orthopédie	(AUBRY	Pédiatrie	(POLONOVSKI Cl.
Oto-rhino-	(MADURO		MOZZI CONACCI
laryngo.			

	MM.		MM.
Pharmacol.	{ Melle LEVY	Psychiatrie	{ BARUK
	{ CHEYMOL		{ PICHOT
Physiol.	{ BARGETON	Psych. infant.	{ MICHAUX
	{ DEJOURS	Rhumatologie	{ DELBARRE
Physique }	{ PARROT	Stomatologie	{ CHAPUT Mme
Médicale }	{ DJOURNO		{ CERNEA
Pneumo-phtis.	{ GOUGEROT	Thérapeut.	{ CHASSAGNE
	{ KREIS	Urologie	{ KUSS

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l' EXERCICE
pour le Service des Examens

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Clinique opht.	{ OFFRET
	{ HUGUIER	Urologie	{ COUVELAIRE
Clinique }	{ LEGER		{ DREYFUS
chir. }	{ PADOVANI	Clinique }	{ HAGUENAU
	{ ROUX	méd. }	{ KOURILSKY
	{ RUDLER		{ MARCHAL
Clinique }	{ ECALLE		
obstétr. }	{ MAYER		

o

Secrétaire Général de la Faculté..... M. MOREL
Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
Conservateur..... Melle GOICHON
Bibliothécaires..... { Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents

En témoignage de ma
reconnaissance.

A mon Frère Henri

Qui m'a précédé dans la
vie médicale.

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de Clinique thérapeutique
médicale à la Faculté de Médecine
de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Lyon

En reconnaissance de leurs
précieux conseils et de
leur enseignement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux

A mon Jury de Thèse.

L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ACTINOMYCINES.

ESSAI DE BILAN DE L'EXPERIENCE FRANCAISE

-:-

INTRODUCTION

-:-

L'orientation actuelle des recherches en matière de cancérologie incite à attacher un grand prix aux modificateurs du métabolisme cellulaire, aux substances que l'on appelle actuellement, par analogie sans doute avec les bactériostatiques, des cytostatiques.

Propriétés bactériostatiques et propriétés cytostatiques se retrouvent d'ailleurs, associées, dans certaines variétés d'actinomycètes, les substances actives ayant été appelées actinomycines. Ces corps paraissent constituer un nouveau groupe de produits naturels, auxquels on a donné le nom de chromopeptides.

Les effets cytostatiques de ces corps incitaient immédiatement à en rechercher l'application dans le traitement des proliférations tumorales malignes. A partir de 1948. on disposait de quantités suffisantes d'actinomycine (en fait la réunion de trois actinomycines différentes, C_1 , C_2 et C_3) pour commencer les recherches expérimentales sur l'animal.

Les premiers essais effectués outre-Atlantique ont été suivis de beaucoup d'autres pendant ces cinq dernières années, et les grands centres hospitaliers français ont pu disposer du produit et entreprendre à leur tour des recherches cliniques.

Celles-ci ont porté tout naturellement sur

les affections néoplasiques pour lesquelles aucune thérapeutique n'avait jusqu'ici donné de résultats absolument satisfaisants: adénopathies malignes, de type lymphome, lymphosarcome, réticulosarcome, maladie de Hodgkin, et hémopathies malignes, leucémies. On crut d'abord disposer, avec les actinomycines, d'un moyen actif, susceptible de faire régresser les lésions, de stabiliser ou d'améliorer l'état général. Mais les "succès" d'abord obtenus dans la maladie de Hodgkin en particulier, ne semblent pas avoir été confirmés, et actuellement l'unanimité semble se faire sur l'échec de ce traitement dans cette indication particulière, en tous cas sur son infériorité vis-à-vis des moutardes azotées, et des dérivés cortisoniques.

Dans certaines tumeurs cependant, il semble que l'on ait obtenu une stabilisation, voire une régression, qui n'auraient pas été assurées avec les méthodes thérapeutiques classiques. Dans les hémopathies enfin, on sait combien une affection telle que la leucémie présente une évolution imprévisible, avec des rémissions spontanées qui rendent toute appréciation thérapeutique difficile. Cependant, en accumulant les observations, en les confrontant avec les notions générales tirées de la pratique quotidienne, il est possible de se faire une opinion toute prudente et toute provisoire, sur une nouvelle méthode de traitement.

La littérature médicale française de ces cinq dernières années nous apporte de nombreux exemples de traitement, par les actinomycines, de tumeurs malignes diverses, épithéliomas, mais surtout lymphosarcomes et réticulosarcomes ; d'hémopathies

malignes, leucémies. Et nous nous sommes demandé, devant les résultats et les appréciations contradictoires qui résultent de ces recherches cliniques, comment on pouvait envisager aujourd'hui le devenir de ces traitements cytostatiques du cancer.

L'enjeu est de telle importance, par la gravité de l'affection, par l'inefficacité des traitements connus jusqu'ici que rien ne doit être négligé, si les nouveaux produits offrent une chance quelconque de succès. Avant de les rejeter définitivement, ne doit-on pas plutôt rechercher la cause des échecs, et si cela est possible, y remédier ?

C'est dans ce sens que nous avons entrepris la tâche assez ingrate de réunir ce que des auteurs plus autorisés que nous ont observé ces dernières années. Nous avons limité nos recherches aux travaux français, pour diverses raisons. Nos produits, nos méthodes de travail, diffèrent si profondément de ce qui est observé dans les pays anglo-saxons, qu'il nous semble plus utile, après avoir profité de leur expérience, d'adapter celle-ci aux activités nationales. Nous serions tenté de dire, si cela ne paraissait pas une affirmation quelque peu hardie, que les maladies elles-mêmes changent avec les continents et que ni l'observation clinique, ni les résultats thérapeutiques, ne sont transposables en bloc, sans révision ni adaptation, d'un pays à l'autre.

Mais, à l'intérieur même du groupe des chercheurs et cliniciens français, nous trouvons souvent de profondes divergences d'appréciation. Et c'est ainsi qu'à propos de

la maladie de Hodgkin par exemple, si RAVINA dit avoir obtenu à plusieurs reprises des résultats très nettement appréciables, la plupart des autres auteurs écrivent qu'en multipliant leurs essais, ils sont arrivés à la confirmation de leur première impression, l'inefficacité des actinomycines employées seules dans les lymphogranulomatoses malignes. L'opinion va parfois jusqu'à celle de G. MATHE : ... Cette tentative thérapeutique semble se solder aujourd'hui par un échec.

Ces contradictions commandent, au contraire, pensons-nous, l'établissement d'un bilan de l'expérience clinique française utilisant l'actinomycine dans le traitement des tumeurs et hémopathies malignes.

Nous suivrons donc le plan de travail que voici :

- nous verrons ce que sont les actinomycines, du point de vue de leur nature chimique, de leur origine, de leur mode d'action, de leur mode d'administration et de leur posologie ;
- nous résumerons ensuite les observations faites avec ces cytotoxiques dans le traitement des tumeurs malignes, surtout de nature lymphoïde, puis dans le traitement des hémopathies malignes ;
- nous discuterons ensuite des échecs et des accidents thérapeutiques, avant d'arriver à une conclusion.

LES ACTINOMYCINES

--

Les produits extraits de certaines variétés d'actinomycètes possèdent outre des propriétés antibiotiques, des propriétés cytostatiques. Aussi ces substances ont-elles été l'objet de nombreuses recherches qui ont abouti à la production d'au moins neuf espèces d'actinomycines, qui sont composées de polypeptides, et d'un groupe chromophorique. La plus utilisée est l'actinomycine C, elle-même d'ailleurs composée de la réunion d'actinomycines C_1 C_2 ; récemment des essais ont été faits avec l'actinomycine D.

Substances encore mal définies, dont la formule chimique est mal connue, on sait cependant qu'elles sont produites par *Streptomyces antibioticus*, *S. parvus* et d'autres espèces de *Streptomyces* voisines.

L'actinomycine A découverte par WAKSMAN et WOODRUFF, l'actinomycine B obtenue par LEHR et BERGER, l'actinomycine X obtenue par LINGE, peut-être la dernière venue D, peuvent être considérées pratiquement comme identiques.

Les actinomycines sont extraites du mycélium par des solvants organiques, éther, acétate d'éthyle, butanol ; elles sont cristallisées par l'acétate d'éthyle et

l'acétone-éther sous forme de lamelles rouges. La substance, faiblement basique, est soluble dans le chloroforme, l'acétone, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, faiblement soluble dans l'eau, stable dans les solutions aqueuses alcooliques, à l'ébullition, alors qu'elle se décompose en milieu acide et alcalin. Le maximum d'absorption d'observe à $2.300 \text{ \AA}$ - $2.500 \text{ \AA}$ et $4.500 \text{ \AA}$ dans l'éthanol. Son point de fusion est à 250° . Sa composition correspond à un groupement quinonique et à un peptide formé de cinq acides aminés, thréonine, proline, valine, N-méthyl-valine, sarcosine. L'actinomycine X a été fractionnée en X_I et X_2 . L'actinomycine J_I extraite par HIRATO du *Streptomyces flavus* paraît être identique à la variété B de WAKSMAN. Actuellement, on retient surtout pour les applications cliniques l'actinomycine C dont sont dérivées C_I , C_2 et C_9 produites par *Streptomyces chrysomallus*. On l'extrait du mycelium par le benzène, on extrait le filtrat de culture avec l'acétate de butyle, on concentre à vide. On dissout le résidu de l'acétate de butyle dans l'extrait benzénique du mycelium, on pratique une chromophotographie sur alumine. Après élution par l'acétate d'éthyle et addition de sulfure de carbone on obtient la forme cristallisée C, substance rouge, très soluble dans les solvants, l'alcool, légèrement hydrosoluble, à point de fusion à 252° . Ici encore on retrouve la composition chimique de polypeptide, contenant la thréonine, la proline, la valine, la N-méthylvaline, la sarcosine, la d-allo-isoaleucine, un groupement quinonique. La chromatographie montre qu'il s'agit non d'un composé unique mais de trois actinomycines C_I , C_2 et C_3 , contenant divers assemblages d'acides aminés.

L'actinomycine C possède une très large action bactériostatique sur les bactéries gram-positif, une action limitée sur les bac-

téries gram-négatif. C'est la variété la moins toxique, mais elle possède encore une action léthale non négligeable, 50 mg par voie buccale ou péritonéale par kg d'animal tuent encore la souris en 24 heures.

Les propriétés biologiques des actinomycines en tant que cytostatiques les différencient profondément des autres substances cytostatiques, car les actinomycines ont une électivité toute spéciale pour les cellules du système lymphatique, et possèdent en outre une faible action inhibitrice sur l'érythropoïèse, la granulopoïèse, les éléments germinatifs. On sait que les destructeurs cellulaires frappent souvent plus aveuglément, et qu'en détruisant les cellules néoplasiques, ils affectent également les éléments utiles. La radiothérapie sous ses diverses formes illustre ces effets secondaires dont des artifices de techniques, de rayonnement, de pénétration, d'incidence, de champs, peuvent seuls limiter la nocivité. Les propriétés lymphotropes des actinomycines ont donc été à la base même des applications cliniques. A ces propriétés est liée une action anti-allergique qui peut constituer un nouvel avantage.

Propriétés cytostatiques, mais aussi propriétés bactériostatiques, à très faibles doses l'activité biologique est encore intense. Sa tolérance enfin paraît supérieure à celle des autres cytostatiques, bien qu'elle possède un facteur hémorragipare qui rend compte de l'apparition d'hémorragies capillaires. Nous verrons plus loin qu'en clinique, incidents et accidents thérapeutiques sont loin d'être négligeables.

Quant au mode d'administration, il est surtout veineux, en administration quotidienne, à doses parfois croissantes ou au contraire stables, entre 200 et 600 microgrammes par jour (en perfusion, selon la technique de RAVINA, les résultats et la tolérance seraient plus satisfaisants), avec des cures totales de 4.000 à 10.000 gamma. Pour améliorer la tolérance, on a en outre donné par voie buccale 500 mg de vitamine C, et dans le mélange à injecter, les vitamines B et PP et le pantholéate de calcium.

Les cures sont à répéter en cas de besoin assez rapidement, chaque posologie devant être établie selon la tolérance individuelle du sujet. Il ne faut ni déclencher des accidents toxiques qui devront faire cesser le traitement, ni rester en deça des doses efficaces, ce qui a été, semble-t-il, assez souvent le cas dans la crainte de voir survenir des accidents, mais ce qui explique aussi bien des échecs.

Après d'autres essais, seule la voie intra-veineuse reste actuellement pratiquée, associée systématiquement à une polyvitaminothérapie. RAVINA préconise les perfusions intraveineuses de la dose dans 250 cm³ de sérum physiologique, le liquide étant protégé de la lumière, qui décompose rapidement l'actinomycine. En Allemagne, on place la dose dans quelques centimètres d'eau distillée et on injecte dans la veine.

TRAITEMENT DES TUMEURS MALIGNES

-:-

Etant donné l'affinité, signalée plus haut, de l'actinomycine pour les éléments lymphoïdes, on comprend que ce soit surtout dans les adénopathies malignes, lymphomes malins, lympho et réticulosarcomes, lymphogranulomatose maligne, que le traitement ait surtout été tenté.

Certes, on trouve quelques observations absolument décisives, avec un résultat complet, qui n'aurait sans doute pas pu être atteint par d'autres moyens. C'est malheureusement l'exception, et plus souvent on signale des améliorations, des stabilisations, dans lesquelles l'intervention du traitement, souvent associé à d'autres mesures, est évidemment d'une appréciation délicate.

Telle est l'observation de J. CAUSSE (1955) qui concerne une malade présentant un syndrome de granulome malin naso-pharyngé avec un tableau clinique impressionnant, tant du point de vue local que du point de vue général ; la malade était considérée comme perdue. Le traitement comportant d'une part des injections intra-veineuses d'actinomycine C et d'autre part la radiothérapie a permis de renverser complètement le tableau clinique et le pronostic, et d'aboutir à la guérison clinique.

Telle est encore l'observation de RAVINA, PESTEL et THIELEN concernant le traitement par l'actinomycine C d'un lymphome giganto-folliculaire malin de la rate, réalisant la forme splénique pure de la maladie de Brill-Symmers. Cet homme de 37 ans présentait des poussées d'anémie sévère, une splénomégalie importante, et des hémorragies digestives répétées. A l'occasion d'une de ces poussées résistant aux médications anti-anémiques et aux transfusions, on décida d'effectuer une splénectomie, qui ne donna qu'une amélioration transitoire, mais qui permit de rectifier le diagnostic : l'aspect histologique était celui d'un lymphome giganto-folliculaire. L'échec des thérapeutiques successives, extraits hépatiques, vitamine B 12, fer intra-veineux, devant une aggravation du tableau, incita à s'adresser à l'actinomycine C : la dose de 7,200 gamma renversa la situation, aussi bien au point de vue clinique (reprise pondérale de 5 kg) qu'hématologique, avec relèvement des G.R. de 2.500.000 à 4.380.000, le malade pouvant reprendre une activité normale. Il faut naturellement réserver l'avenir, poursuivre l'observation de cette affection qui évolue généralement vers la malignité.

Parmi les 44 malades traités par l'actinomycine C par CROIZAT et LACOSTE, on dénombre 6 lymphosarcomes, 10 réticulosarcomes, 1 épithélioma sudoripare, un cancer du poulmon, une tumeur conjonctive des parties molles, une réticulose lipo-mélanique avec érythrodermie, et 23 Hodgkin sur lesquels nous reviendrons plus loin. Les injections intra-veineuses ont été quotidiennes, à la dose de 300 microgrammes pour la femme, 400 pour l'homme, 200 chez un enfant de quatre ans, avec une durée de cure de trois semaines, et des doses totales variant entre

1.000 et 9.000 gamma. Plusieurs séries ont été faites à intervalles plus ou moins rapprochés.

L'action a été nulle dans les épithéliomas, dans un cas de tumeur d'Ewing ; elle a été inconstante dans les lymphosarcomes et encore moindre dans les réticulosarcomes.

Sur six cas de lymphosarcomes, en effet, on note : trois fois une amélioration. La récession fut même complète chez un enfant de quatre ans présentant un envahissement pleuropulmonaire et l'état ne se maintint par la suite qu'avec l'actinomycine, une rechute rapide survenant en deux jours après arrêt du traitement et chaque fois amélioration à la reprise du médicament. Sur dix réticulosarcomes, deux seulement furent améliorés : une atteinte médiastinale chez un homme disparut totalement et même dans deux cas d'évolution vers la mort, les masses ganglionnaires énormes rétrocedèrent complètement.

Des douleurs osseuses diffuses régressèrent chez une femme atteinte de cancer du poumon. Un réticulosarcome cervical d'évolution rapide ne fut pas influencé chez une jeune fille. Mais un réticulo-plasmosarcome cutané avec envahissement médullaire, non influencé par la cortisone et la moutarde à l'azote fut totalement blanchi ; mais au cours d'une rechute, l'actinomycine fut totalement inefficace.

TAPIE a traité un sarcome lymphoblastique chez un homme de 24 ans, par l'actinomycine employée isolément, à la dose progressive de 100, 150 et 200 mcg, avec un total de 1450 mcg en huit jours, sans aucune amélioration, l'évolution s'aggravant sensiblement

en cours de traitement. La radiothérapie fut alors instituée, 3.600 r en seize séances, avec une amélioration spectaculaire, tant clinique qu'hématologique. Donc ici l'actinomycine a eu un effet nul.

Une certaine amélioration a été par contre notée par J. TAPIE dans un cas de cancer du larynx récidivant après radiothérapie. Après une première série de 15 séances totalisant 900 r, l'amélioration locale et fonctionnelle avait été suivie de l'apparition d'adénopathies jugulaires, irradiées par 3560 r en 10 séances. C'est alors que la sanamycine a été injectée par voie veineuse, à dose progressive, 50, 100, puis 200 mcg par jour, avec régression très partielle de l'infiltration à partir du dixième jour, mais aucune modification hématologique n'a été enregistrée. C'est le seul succès - tout relatif - de cet auteur.

GILBERT et THOMMEN ont suivi les directives de RAVINA pour traiter un cas de réticulosarcome polymorphe chez un homme de 30 ans. La tumeur siégeait dans le creux axillaire gauche, était dure, bien mobile, indolore à la palpation, du volume d'une noix. Puis la masse devait augmenter tandis que l'hémogramme montrait une leucocytose modérée et une éosinophilie légère. Après un premier diagnostic histologique de tumeur hodgkinienne, on devait établir celui de réticulosarcome polymorphe, pour lequel un traitement radiothérapique immédiatement entrepris devait rester inopérant. On vit même apparaître des métastases cutanées thoraciques tandis que l'état général se dégradait. On reprend la radiothérapie des ganglions médiastinaux, de la tumeur axillaire et des métastases cutanées

et on y associe des injections intra-veineuses d'actinomycine C à la dose de 200 mcg par jour pendant deux jours, puis 200 mcg deux fois par jour pendant six jours. Ensuite, on poursuit les deux injections par jour et on augmente la dose journalière à 800 mcg. On complète le traitement avec des extraits hépatiques, du calcium. La radiothérapie est appliquée quotidiennement, en variant les champs. Au total, le malade avait reçu 11.600 mcg d'actinomycine C et chaque champ entre 750 et 1500 r. Et cependant apparut une métastase pulmonaire, avec dépression de la série rouge, passant de 4.390.000 à 3.980.000, accélération de la sédimentation à 84/120, tandis que l'état général se dégrade encore. On tente alors un traitement par la cortisone, à raison de trois fois 25 mg par jour. Très rapidement l'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation tombe, et l'hémogramme s'amende. Par la suite, et malgré la poursuite de la cortisone, de l'actinomycine C, l'aggravation reparait, progressive avec tuméfactions abdominales entraînant l'occlusion, oedèmes, diminution progressive de la diurèse. La mort survint par asphyxie graduelle.

Le traitement par l'actinomycine C n'a donc en aucune façon enrayé la progression de la tumeur, même associée à la radiothérapie. La mort est survenue trois mois après le début du traitement. Mais surtout, en cours d'évolution la cortisone a réussi, elle, à assurer une rémission, certes toute transitoire, mais enfin réelle, tant sur le processus sarcomateux que sur l'état général. Il semble donc bien que les néoplasies du système réticulaire ne bénéficient en aucune façon de l'actinomycine C, même correctement administrée et à doses suffisamment

élevées et prolongées.

RAVINA et PESTEL, qui paraissent en France les partisans les plus convaincus d'un essai de traitement actinomycinique dans les formes les plus redoutables des lésions malignes, ont traité, en dehors des lymphogranulomatoses, quelques cas de cancers.

Un jeune homme atteint de métastases pulmonaires secondaires à l'évolution d'un cancer du testicule a reçu 7.000 mcg d'actinomycine C, ce qui a entraîné la rétrocession partielle des métastases et une amélioration de l'état général. Des incidents purpuriques et thrombocytopéniques furent jugulés par un traitement anti-hémorragique. Le processus néoplasique devait reprendre son évolution, et le malade succombait dans de nouveaux phénomènes hémorragiques. Echec du traitement ou complications de celui-ci, la cause de la mort reste discutable, mais l'inefficacité finale du traitement cytostatique est nette.

Un enfant de 11 ans était atteint d'un énorme angioréticulosarcome du thorax, les symptômes régressant sous l'effet de l'actinomycine, ce qui a permis l'ablation de la tumeur et une survie de 17 mois, dont 12 mois sans aucun symptôme.

Un chorio-épithéliome testiculaire a été traité au début de l'année 1954, la mort ne survenant que fin 1956 par métastase cérébrale. Dans un cas de réticulosarcome, la rémission fut telle que le malade put reprendre son travail pendant 17 mois. Puis apparut une leucose longtemps contrôlée par le traitement, la mort survenant dix huit mois plus tard dans

une poussée leucémique aiguë.

Un épithélioma de l'ovaire traité par l'actinomycine C a permis une survie de quatre années, pendant lesquelles la malade a été presque tout le temps dans un état normal, permettant une profession fatigante. La tumeur a été longtemps sensible à l'actinomycine, l'ascite avait totalement disparu, puis la médication a provoqué des phénomènes de choc, des douleurs violentes. Finalement, la malade a été emportée quatre ans après le début du traitement, dans une dernière poussée de carcinose péritonéale miliaire.

RAVINA mentionne également dans un cancer du sein avec métastases pleuro-pulmonaires une rétrocession marquée pendant plus de trois mois, avec disparition de l'aspect radiologique de granulie maligne.

Un cancer de l'oesophage a connu à deux reprises, après le traitement par l'actinomycine, des rétrocessions importantes persistant quelques mois, portant en particulier sur la dysphagie. Un autre cas de cancer du sein avec retentissement ganglionnaire et métastases pulmonaires a obtenu pendant quelque temps l'impression d'une guérison complète. Des rétrocessions temporaires, parfois assez prolongées ont été obtenues chez la moitié des malades opérés de tumeurs cérébrales récidivantes, ou incomplètement excisées. RAVINA déduit de ses 80 observations très étroitement suivies, que 24 d'entre elles ont obtenu une amélioration, parfois minime, parfois très prononcée, le processus néoplasique ayant connu des périodes de latence, ou ayant beaucoup ralenti son évolution.

Cette "véritable radiothérapie intra-

veineuse" épuise ses effets lorsqu'elle est longtemps répétée. Aussi est-il indiqué de l'alterner avec des applications de rayons X. Lorsque le malade connaît une guérison apparente, des cures d'actinomycine devront être néanmoins répétées à titre préventif.

En particulier, le traitement paraît exercer un effet inhibiteur sur des processus ayant tendance à dégénérer après une évolution longtemps bénigne.

Il a pu être utile d'injecter le produit directement au contact de la lésion, à la dose de 100 à 400 mcg, par exemple en cas d'ascite, de pleurésie favorable ; l'épanchement peut alors disparaître pendant quelques semaines, voire quelques mois.

°°°

Une des indications majeures a paru être au début la lymphogranulomatose maligne, indication justifiée devant les propriétés lymphotropes de l'actinomycine. Certes ici, l'appréciation des résultats thérapeutiques reste difficile. Cependant, dans l'ensemble, il semble qu'on puisse parler d'échecs, ou d'efficacité très temporaire, très minime, et toujours inférieure à celle des autres moyens classiques, moutardes azotées, radiothérapie. RAVINA semble avoir été des seuls à admettre l'utilité du produit dans le traitement de la maladie de Hodgkin.

CROIZAT et LACOSTE ont traité dix neuf hodgkiniens par l'actinomycine C ; dans 13 cas, l'état général et la température ont été améliorés, avec reprise des forces,

de l'appétit ; parfois même certains malades ont été transformés. Les adénopathies périphériques ont régressé, parfois même ont disparu. Au niveau du médiastin, du poumon et de la plèvre, les localisations hodgkiniennes ont été beaucoup moins influencées. Au total, un peu moins de la moitié des cas de lymphogranulomatose ont bénéficié à des degrés divers mais cependant évidents de l'actinomycine. Pour CROIZAT, les résultats sont toujours inférieurs à ceux de la radiothérapie et de la moutarde à l'azote ; sans refuser à cette méthode toute efficacité, elle doit être considérée comme une thérapeutique d'appoint, permettant d'espacer les cures classiques, et, associée à la radiothérapie, de diminuer les doses de rayons.

TAPIE a traité quatre cas de maladie de Hodgkin avec des résultats plus que médiocres. Dans un cas, une maladie de Hodgkin chez une femme enceinte a été traitée par l'actinomycine seule par voie veineuse, à doses progressives, mais suivies de radiothérapie. L'état devait s'améliorer après l'accouchement, avec régression lente des adénopathies médiastinales. Il est difficile ici de faire la part de la responsabilité de l'actinomycine étant donné la radiothérapie complémentaire.

Le résultat a été à peu près nul dans une maladie de Hodgkin chez une malade de 26 ans ; le traitement par actinomycine avait dû être interrompu à la suite d'un ictère intercurrent ; la cortisone avait été suspendue devant une défaillance cardiaque accentuée. On reprit le traitement actinomycinique qui ne modifia pas l'évolution. En outre, le traitement fut mal supporté.

Dans un dernier cas enfin, l'actinomycine devait avoir sur une maladie de Hodgkin chez un homme de 32 ans une action rapide, mais très passagère. Une radiothérapie initiale avait entraîné la fonte rapide des adénopathies périphériques et amena l'apyrexie. Mais la fièvre reprenait quinze jours plus tard. Une dose totale de 5.050 mcg d'actinomycine, à raison de 100, 150 puis 200 mcg par jour normalisa la température en huit jours, améliora l'état général, fit régresser les adénopathies et permit une reprise des G.R.. Mais trois semaines plus tard, l'état général se dégradait, la fièvre réapparaissait. Une deuxième cure n'eut qu'une action très passagère, malgré l'élévation des doses à 400 mcg (au total 7.400 mcg) et l'association de cortisone. Ainsi, une forme fébrile de maladie de Hodgkin a été très passagèrement améliorée, tandis que cinq autres cas échappaient au traitement. "Impression peu favorable, même en ce qui concerne la maladie de Hodgkin" conclut TAPIE.

RAVINA et PESTEL, d'après leurs observations, concluent que la maladie de Hodgkin peut connaître, sous l'action de l'actinomycine C, des améliorations temporaires très nettes, des rétrocessions ganglionnaires importantes, des rémissions largement comparables à celles obtenues par la radiothérapie, rémissions qui peuvent aller jusqu'à la disparition complète de tous les symptômes et cela pendant plusieurs mois.

Si nous revenons en arrière, avec les premiers essais thérapeutiques faits en France au cours des années 1953-1954, nous trouvons des appréciations peu flatteuses, mais qui réservaient l'avenir. Il semble

que celui-ci ait déçu, en confirmant la médiocrité des résultats. Mme BERTRAND-FONTAINE avait traité 15 cas de maladie de Hodgkin avec 5 décès en cours même de traitement. Sur les adénopathies superficielles, le traitement n'avait eu aucun effet dans 10 cas, et dans deux autres cas il ne s'était pas opposé à l'apparition de nouvelles tumeurs. Echec total sur les adénopathies médiastinales ou mésentériques dans 7 cas sur 8, deux fois seulement la fièvre a été influencée, le prurit a été modifié très légèrement une fois sur les deux cas présents, la splénomégalie n'a pas diminué. La leucocytose, la vitesse de sédimentation, n'ont été que rarement influencées, les aspects cytologiques sont demeurés inchangés. En somme, résultats notables dans un seul cas sur 15, légère amélioration dans deux cas, échec dans les autres cas et même le traitement ne s'est pas opposé à l'évolution mortelle dans 5 cas. Résultats si décevants, conclut l'auteur, mais non encore décisifs, autorisant la poursuite des essais sous la forme d'une adjonction de l'actinomycine aux thérapeutiques classiques" sans avoir jusqu'ici l'impression que les résultats des thérapeutiques classiques soient améliorés par l'adjonction de l'actinomycine".

Seize malades Hodgkiniens traités par CROIZAT permirent la conclusion : l'actinomycine C, sous sa forme actuelle du moins, ne paraît pas une acquisition thérapeutique de l'ordre des méthodes devenues classiques...

TRAITEMENT DES HEMOPATHIES MALIGNES

-:-

Les essais thérapeutiques sont ici beaucoup moins nombreux. HUGUENIN a traité sans aucun succès une leucémie lymphoïde ; JANBON cinq cas de leucoses aiguës, trois lymphoblastoses, une leucose à promyélocytes, une réticulose maligne. L'actinomycine n'a été donnée qu'en association avec la cortisone et les transfusions, ou après échec de ces traitements. "Comme il était prévisible, les résultats ont été nuls. Les bénéfices transitoires enregistrés dans trois cas semblent devoir être mis à l'actif de la seule cortisone."

Par contre, l'actinomycine a paru efficace, employée seule, dans une leucose lymphoïde chronique, avec une amélioration se poursuivant à la fois sur le plan clinique et sur le plan hématologique.

TAPIE mentionne un résultat nul dans une leucémie myéloïde aiguë avec paraplégie chez un homme de 34 ans. Le traitement consiste d'abord en rayons X en applications spléniques, interrompues dès la quatrième séance en raison d'un purpura et d'une paraplégie complète d'apparition rapide, limite supérieure D4. La cortisone pendant cinq jours n'a aucun effet. On commence alors l'actinomycine par voie veineuse, 100, 150, puis 200 mcg par jour, avec un total de 2.950 mcg en seize jours ; cette fois on obtient

une diminution de la température dans les dix premiers jours, puis s'installe une fièvre oscillante, avec état neurologique inchangé, aggravation de l'anémie, les G.R. passent de 3.970.000 à 2.000.000, la leucocytose tombe de 35.000 à 6.000, la myéloblastose persiste, à 12 ou 15 %. Une radiothérapie médullaire doit être interrompue devant l'aggravation qui s'accroît, malgré la reprise de la cortisone, des transfusions et des antibiotiques, et la mort survient dans le coma.

RAVINA et PESTEL ont traité deux hémopathies malignes avec de meilleurs résultats, semble-t-il. Une maladie de Brill-Symmers à forme purement splénique, qui avait résisté aux diverses thérapeutiques, splénectomie incluse, a été soumise à deux séries d'actinomycine C, 7.200 mcg la première fois, 6.200 mcg la seconde avec chaque fois une très nette amélioration prolongée pendant un an.

RAVINA a également traité une femme atteinte de leucémie myéloïde, avec une nette amélioration de l'état général et une chute sensible de la leucocytose qui passa de 305.500 à 104.000 avec 59 % de granulocytes ; la splénomégalie fondait en même temps. Ces résultats avaient été obtenus avec la seule actinomycine, à la dose totale de 8.200 mcg. Quelques mois plus tard, après une petite cure de radiothérapie, on fit à nouveau de l'actinomycine, à la dose totale de 2.800 mcg.

Cette fois encore la leucocytose s'effondra. Le traitement fut interrompu pour des raisons d'ordre familial, mais l'effet favorable avait bien été itératif. Une nouvelle série de rayons X avait été à nouveau efficace. RAVINA se proposait

d'alterner par la suite les effets du myleran (1-4-diméthane-sulfonyl-oxybutane) avec ceux de l'actinomycine.

Cet auteur reconnaît que bien qu'inconstants et fragmentaires, les résultats obtenus sont dignes de retenir l'attention. La tolérance a été bonne dans l'ensemble et l'absence habituelle de réaction médullaire importante en particulier sur la formation de la lignée blanche peut être considérée comme un avantage de l'actinomycine vis-à-vis des autres cytostatiques.

Cette affirmation ne doit pas être trop absolue, et pour terminer il nous faudra bien parler, outre des échecs, des accidents qui ont parfois émaillé le traitement des néoplasies et hémopathies malignes par l'actinomycine.

ECHECS ET ACCIDENTS

--

L'actinomycine n'a été jusqu'ici appliquée qu'à des affections graves, régulièrement fatales, et pratiquement au-dessus des ressources de la thérapeutique. Ce que l'on peut espérer au maximum ici, c'est d'obtenir des rémissions analogues à celles qui se produisent spontanément, de les multiplier, de les prolonger, d'en améliorer la qualité. Mais la guérison vraie, définitive, reste encore à atteindre. Par conséquent, lorsqu'on parle d'échecs parce que l'actinomycine n'a pas modifié l'évolution de la maladie, il faut distinguer entre les faits tels qu'ils se sont produits, et ceux qui seraient survenus en dehors de ce nouveau traitement. Ainsi compris, on parlera d'échecs chaque fois qu'aucune amélioration n'aura été observée, si minime, si fugace soit-elle, ou chaque fois que l'aggravation s'est poursuivie, comme si l'on n'était pas intervenu.

On doit par contre retenir les cas dans lesquels un ou plusieurs symptômes a été favorablement influencé, même transitoirement : état général, objectif et subjectif, courbe fébrile, numération globulaire, images radiologiques, volume et nombre des adénopathies ; importance de la splénomégalie, etc...

Ainsi comprise, l'action de l'actinomycine n'est nulle que dans environ la

moitié des cas traités. Mais elle reste toujours inférieure, en importance, en durée, en fréquence même, à celle des moyens cytostatiques classiques, rayons X, cortisone, moutardes ypéritées, etc...

°°°

La tolérance est dans l'ensemble bonne avec la posologie actuellement adoptée, et le mode d'introduction prudent préconisé par RAVINA et PESTEL, le goutte-à-goutte intra-veineux associé à une polyvitaminothérapie.

Cependant, des incidents et accidents thérapeutiques ont été signalés : choc, stomatite, agranulocytose dont JANBON cite l'évolution mortelle possible.

Des incidents d'intolérance prennent la forme, très fréquente, d'anorexie, parfois de nausées, de douleurs abdominales. On a signalé des cas d'alopécies tardives, d'azotémie. Des douleurs veineuses sont possibles.

Des accidents muqueux ont été décrits, sous la forme de stomatite, de pharyngite, dans un tiers des cas semble-t-il. On a pu voir s'intensifier les lésions orales qui accompagnent parfois de chéilite, de glossite rendant toute alimentation impossible par la voie buccale, et qui chez un malade de Mme BERERAND-FONTAINE, a nécessité l'arrêt du traitement à la dose de 8.600 mcg ; notons que ce malade avait particulièrement bien réagi au traitement.

JANBON et ses collaborateurs pensent que l'on n'évite pas les stomatites et gastro-entérites avec les doses faibles.

Mais pour s'assurer d'un résultat plus net dans les cas graves, les doses élevées ont été bien tolérées par la méthode de RAVINA, perfusions intra-veineuses de doses élevées progressivement. Mais JANBON, avec des doses massives de 1.000 mcg depuis plusieurs jours, a enregistré en fin de traitement des accidents graves, avec issue fatale en état d'agranulocytose quatre jours après la fin du traitement. Dans le premier cas il s'agissait d'un homme de 65 ans, traité pour cancer pulmonaire avec bloc ganglionnaire médiastinal, rendant l'exérèse impossible. On fait de l'actinomycine en perfusion dans le sérum glucosé, à doses croissantes de 200 jusqu'à 1.000 mcg, avec une excellente tolérance clinique, mais absence de modifications radiologiques. On interrompt le traitement à 9.400 mcg en 13 jours devant l'apparition de signes buccopharyngés et de diarrhée. Très vite, l'évolution se précipite, avec syndrome cholériforme, lésions cutané-muqueuses, pétéchiés, purpura, fièvre, formule sanguine d'agranulocytose.

Dans le second cas, un homme de 62 ans est traité pour granulomes affectant les ganglions périphériques puis médiastinaux. Le tableau prend une allure typiquement hodgkinienne. On fait à plusieurs reprises des perfusions d'actinomycine à la suite de quoi apparaît une stomatite aphteuse avec glossite exfoliatrice, fièvre, déshydratation et tableau d'agranulocytose évoluant rapidement vers la mort, par aplasie médullaire. La responsabilité de l'actinomycine est certaine dans ces deux cas, sans doute par surdosage, et poursuite du traitement malgré le signe d'alarme de l'anorexie. BORNSTEIN a rapporté des faits identiques après une dose d'actinomycine de 9.000 mcg

atteinte en deux mois seulement. Toxicité particulière de certains lots, réceptivité de certains malades, "tout se passe néanmoins comme si, à l'instar de tous les agents cytostatiques, l'actinomycine étendait son action en dehors des tissus néoplasique, et en particulier sur le tissu noble à grande activité mitotique permanente qu'est la moelle osseuse" (JANBON).

On voit qu'à la pratique, le produit perd l'innocuité que l'expérimentation et les premiers essais cliniques à doses faibles, infra-thérapeutiques, avaient attribuée au cytostatique.

Et cependant, l'expérience clinique de ces dernières années ne nous paraît pas totalement négative. Certains effets, modérés le plus souvent, transitoires généralement ont été acquis. Il semble qu'à titre préventif, à la suite d'une amélioration, d'une rémission obtenue par une autre thérapeutique, l'actinomycine présente de l'intérêt en prolongeant cette pause, en retardant la récurrence, en ménageant les produits actifs qui eux aussi épuisent plus ou moins rapidement leur efficacité. En alternant l'actinomycine avec la radiothérapie et les moutardes azotées, on prolonge certainement la phase active de chacun de ces moyens. Enfin HUGUENIN pensait que l'actinomycine pouvait effectuer une action de mordançage pour donner ou redonner de l'efficacité à un moyen antérieurement utilisé. Il s'agit de traiter des affections de la plus haute gravité, rien ne doit être négligé dans l'arsenal thérapeutique qui assure des rémissions.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- La découverte de propriétés à la fois bactériostatiques et cytostatiques dans certains antibiotiques dérivés de *Streptomyces* a naturellement été rapidement appliquée, après des essais expérimentaux, à la clinique humaine. Les indications des cytostatiques sont évidemment les tumeurs malignes et les hémopathies type leucémies. L'activité lymphotrope de l'Actinomycine C la désignait tout particulièrement pour deux catégories d'indications :

- les adénopathies malignes ,
- les hémopathies malignes.

II.- Les essais cliniques ont été entrepris dès 1953 et sont actuellement suffisamment nombreux pour permettre d'en dresser un premier bilan. En nous en tenant uniquement aux travaux français, car nous savons d'expérience que les résultats thérapeutiques, lorsqu'ils sont transposés d'un continent à l'autre, risquent d'être décevants, nous avons répertorié les cas de lymphomes malins, lymphosarcomes, réticulosarcomes; d'une part, leucémies d'autre part, la maladie de Hodgkin faisant la transition entre les deux groupes, et représentant une indication particulièrement expérimentée, nous avons dû reconnaître que :

- les résultats sont nuls, médiocres, ou, lorsqu'ils sont plus affirmés, toujours transitoires ;
- mais que leur qualité doit être replacée dans le cadre même des affections traitées, d'évolution toujours fatale, alternant rémissions et récurrences, et pour lesquelles jusqu'ici aucun traitement susceptible d'entraîner la guérison définitive n'a encore été trouvé ;
- l'activité thérapeutique de l'actinomycine est très inférieure à celle des méthodes classiques, radiothérapie, corticothérapie, moutardes azotées, utilisées, dans ces indications particulières ;
- la tolérance est généralement bonne, mais il existe des risques non négligeables d'incidents mineurs, voire de grandes agranulocytoses avec lesquelles il faut compter.

III.- En faveur de la poursuite des essais cependant, il faut citer l'emploi de l'actinomycine en association avec les autres traitements, l'alternance de celle-ci avec les autres méthodes, qui épuisent plus ou moins rapidement leurs effets. On dispose donc d'un nouveau moyen de prolonger ou de susciter des rémissions lorsque les autres traitements sont inefficaces d'emblée ou le sont devenus à la longue.

Vu :
Le Président :
signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

--

Mme BERTRAND-FONTAINE, J. MALLARME, J. SCHNEIDER
J. DEBRAY

Essais de traitement de la maladie de
Hodgkin par l'actinomycine
Presse Méd. LXII pages 737-738 15 mai
1954

J. CARCOPINO

Les accidents buccopharyngés au cours
du traitement par l'actinomycine
Thèse de Marseille 1955

J. CAUSSE

Granulome malin nasopharyngé et actino-
mycine C
Soc. Laryng. Hôp. Paris 21 mars 1955

P. CROIZAT

Essais thérapeutiques concernant
l'actinomycine C
Presse Méd. LXII page 738 15 mai 1954

P. CROIZAT, LACOSTE

Essai de l'actinomycine C dans le
traitement des adénopathies malignes
Presse Méd. LXIII page 1681 3 déc.
1955

Ch. GERNEZ-RIEUX, M. GOUDEMANT

Premiers résultats de l'emploi de l'ac-
tinomycine C en thérapeutique
Presse Méd. LXII pages 739-740 15 mai
1954

P. GUEDJ, X. HENRY, M. QUISEFIT
Actinomycine C et maladie de Hodgkin
XXXème Congr.Fr.Méd.Alger avril 1955

HEILMEYER, BEGEMANN
Que peut-on attendre de l'actinomycine
dans les maladies cancéreuses ?
XVIIIèmes Journ.Thérap.Paris 20 oct.
1955

R. HUGUENIN, R. TRUHAUT, J.S. BOURDIN
Expérimentation de l'actinomycine
Presse Méd. LXII page 740 15 mai 1954

M. JANBON
Premiers résultats de l'application
de l'actinomycine C en thérapeutique
Presse Méd. LXII page 741 15 mai 1954

M. JANBON, L. BERTRAND, G. CARLI
Agranulocytoses mortelles par traite-
ment à fortes doses d'actinomycine C
Presse Méd. LXIII pages 1682-1683
3 déc. 1955

A. LEMAIRE, J. DEBRAY
A propos de l'actinomycine
XXXème Congrès Fr.Méd.Alger 1955

R. MARTIN, J.P. MUNIER
Premiers résultats de 12 maladies de
Hodgkin traitées par l'actinomycine C
Presse Méd. LXII pages 741-742 15 mai
1954

J. OLMER
Essais de traitement de certaines hémop-
athies malignes par l'actinomycine C
Presse Méd. LXII pages 742-743 15 mai
1954

J. OLMER

Nouvelles remarques sur le traitement
des hémopathies malignes par l'actino-
mycine C
Presse Méd. LXIII page 1683 3 déc.
1955

A. RAVINA

L'actinomycine C et son action anti-
tumorale
Presse Méd. LXI pages 1270-1272 7 oct.
1953

A. RAVINA, M. PESTEL

Premiers résultats du traitement de
la maladie de Hodgkin et des tumeurs
malignes par l'actinomycine C
Ibid. LXII pages 743-744 15 mai 1954

A. RAVINA, M. PESTEL; R. THIELEN

Action de l'actinomycine C (Sana-
mycin) sur une forme splénique pure
de maladie de Brill-Symmers (lymphome
giganto-folliculaire malin)
Bull.Mém.Soc.Méd. des Hôp. Paris
2 juill. 1954

Applications cliniques des propriétés
cytostatiques et antitumorales de
l'actinomycine C. Intérêt d'une nou-
velle méthode d'administration
Presse Méd. LXII pages 1159-1160 21
août 1954

Quelques exemples de malades traités
par l'actinomycine C
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 10 déc.
1954
XXXème Congrès Fr.Méd.Alger avril
1955

A. RAVINA, M. PESTEL, R. THIELEN

Nouvelles études cliniques sur l'action
de l'actinomycine C

Presse Méd. LXIII page 1686 3 déc.
1955

A. RAVINA, M. PESTEL

Médications cytostatiques et tumeurs
malignes

Presse Méd. LXVI pages 313-314 22 fév.
1958

J. TAPIE

Résultats de l'emploi de l'actinomy-
cine C en thérapeutique

Presse Méd. LXIII page 1684 3 déc.
1955

IVème Congrès de la Société Italienne de
Chimiothérapie 1956.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Les actinomycines, nature, mode d'action, posologie	17
III.- Traitement des tumeurs malignes	21
IV.- Traitement des hémopathies malignes	32
V.- Echecs et accidents	35
VI.- Conclusions	39
VII.- Bibliographie	41

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

